

05

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c

A 61 k

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.:

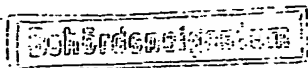
12 o, 25/02

12 o, 25/04

12 o, 25/05

12 o, 25/07

30 h, 2/10



10

11

21

22

31

Offenlegungsschrift 1 643 034

Aktenzeichen: P 16 43. 034.5 (Sch 41139)

Anmeldetag: 11. August 1967

Offenlegungstag: 6. Mai 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Salpetersäureestern tertiärer bzw. sterisch gehinderter sekundärer Steroidalkohole

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

Vertreter: —

72

Als Erfinder benannt:

Laurent, Henry, Dr.; Neumann, Friedmund, Dr.;
Wiechert, Rudolf, Dr.; 1000 Berlin

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 12. 8. 1969

Best Available Copy

DT 1643034

1-6
19-75

ditto copy
ditto copy

R-C ≡ N-O-

RECEIVED 945

4. 71 109 819/2291

7/110

05

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c

A 61 k

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

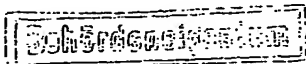
12 o, 25/02

12 o, 25/04

12 o, 25/05

12 o, 25/07

30 h, 2/10



10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 1643 034

Aktenzeichen: P 16 43 034.5 (Sch 41139)

Anmeldetag: 11. August 1967

Offenlegungstag: 6. Mai 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

33

Land:

31

Aktenzeichen:

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Salpetersäureestern-tertiärer bzw. sterisch gehinderter sekundärer Steroidalkohole

61

Zusatz zu:

62

Ausscheidung aus:

71

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

Vertreter:

72

Als Erfinder benannt:

Laurent, Henry, Dr.; Neumann, Friedmund, Dr.;
Wiechert, Rudolf, Dr.; 1000 Berlin

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 12. 8. 1969

DT 1643034

1-6
19-25

Henry Laurent
Friedmund Neumann
Rudolf Wiechert

R-C ≡ N-O-

AMICHO GAS

1643034

SCHERING AG
Patentabteilung

Berlin, den 25.11.1969

Verfahren zur Herstellung von Salpetersäureestern
tertiärer bzw. sterisch gehinderter sekundärer
Steroidalkohole

In der deutschen Patentschrift Nr. 1 192 199 und dem französischen Brevet Spécial de Médicament Nr. 2478 werden Salpetersäureester primärer bzw. sekundärer Steroidalkohole beschrieben. Es handelt sich dabei um Ester sterisch nicht gehinderter Hydroxylgruppen. Diese Ester zeichnen sich durch eine gegenüber Nitroglycerin und Papaverin stärkere und länger anhaltende vasodilatatorische Wirkung auf die Coronargefäße aus. Ihre Herstellung erfolgt durch Veresterung der freien Steroidalkohole mit einer Mischung aus Acetanhydrid und konzentrierter Salpetersäure bei -10 bis -5° C innerhalb von 20 Minuten.

Es wurde nun gefunden, daß sich diese Reaktion überraschenderweise unter den angegebenen Bedingungen auch auf Steroide mit tertiären und sterisch gehinderten sekundären Hydroxylgruppen anwenden läßt.

Die Erfindung betrifft demnach Salpetersäureester tertiärer bzw. sterisch gehinderter sekundärer Steroidalkohole.

- 2 -

109819/2291

Neue Unterlagen

BAD ORIGINAL

Die Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Herstellung von Salpetersäureestern tertiärer bzw. sterisch gehinderter sekundärer Steroidalkohole, dadurch gekennzeichnet, daß man die Steroidverbindungen, die außer der tertiären bzw. sterisch gehinderten sekundären Hydroxylgruppe noch weitere primäre und sekundäre Hydroxylgruppen, Doppelbindungen, gesättigte und ungesättigte ein- oder zweiwertige aliphatische Reste, Alkoxy-, Acyloxy- und/oder Ketogruppen enthalten können, bei Temperaturen zwischen -20 und -60° C mit einer Mischung aus Acetanhydrid und konzentrierter Salpetersäure umsetzt. Eventuell vorhandene weitere Hydroxylgruppen werden dabei ebenfalls verestert. Für die erfindungsgemäße Umsetzung ist es unerheblich, ob man ein geeignetes Lösungsmittel hinzusetzt. Als Lösungsmittel ist beispielsweise ein halogenierter Kohlenwasserstoff geeignet. Mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie wurde festgestellt, daß die Reaktionszeit oftmals nur wenige Minuten beträgt. Zur Isolierung und Reinigung der Salpetersäureester können die üblichen Methoden, wie Eiswasserfällung bzw. Extraktion und Kristallisation, herangezogen werden. Die Ausbeuten sind nahezu quantitativ.

Es ist überraschend, daß die Bedingungen für die Veresterung von primären und sekundären Steroidalkoholen mit Salpetersäure ohne weiteres auch auf tertiäre und sterisch gehinderte

1643034

SCHERING AG

- 3 -

sekundäre Hydroxylgruppen übertragbar sind, denn bekanntlich können letztere mit organischen Säuren nur unter drastischen Bedingungen (hohe Temperaturen, lange Reaktionszeiten) verestert werden.

Die neuen Salpetersäureester zeigen abgesehen von der bereits genannten Herzaktivität eine spezifische Hormonaktivität, die in einigen Fällen diejenige des freien Alkohols und auch diejenige des entsprechenden Essigsäureesters noch übertrifft.

In der folgenden Tabelle wird die Überlegenheit der neuen Verbindungen im subcutanen Clauberg-Test am Beispiel des 17 β -Nitryloxy-17 α -äthiny-4-östren-3-ons (I) gezeigt. Als Vergleichssubstanzen dienen der entsprechende freie Alkohol (II) und dessen 17 β -Acetat (III).

CLAUBERG-TEST

(Gestagene Wirkung am Kaninchen-Uterus)

Substanz	Schwellenwert $\frac{\text{mg}}{\text{kg}}$
I 17 β -Nitryloxy-17 α -äthiny-4-östren-3-on	0,001-0,003
II 17 β -Hydroxy-17 α -äthiny-4-östren-3-on	0,06
III 17 β -Acetoxy-17 α -äthiny-4-östren-3-on	0,01

- 4 -

109819/2291

BAD ORIGINAL

1643034

SCHERING AG

- 4 -

Zum therapeutischen Gebrauch werden die neuen Verfahrensprodukte mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Zusätzen, Trägersubstanzen und Geschmackskorrigentien nach an sich bekannten Methoden zu den üblichen Arzneimittelformen verarbeitet. Für die orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen infrage und für die parenterale Applikation insbesondere ölige Lösungen in Ampullen zur Injektion.

- 5 -

109819/2291

BAD ORIGINAL

Beispiel 1:

Man versetzt 7,1 ml auf -10°C abgekühltes Acetanhydrid mit 4,55 ml Salpetersäure ($D = 1,50$) und gibt unter Rühren eine Lösung von 1,0 g 3 β ,5-Dihydroxy-5 α -cholestan-6-on in 30 ml Chloroform hinzu. Nach 30 Minuten wird die Mischung in Eiswasser gegossen, das man mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert. Man erhält 960 mg 3 β ,5-Dinitryloxy-5 α -cholestan-6-on vom Schmelzpunkt $142,5-143^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 2:

Man versetzt 14,2 ml auf -10°C abgekühltes Acetanhydrid langsam mit 9,1 ml konzentrierter Salpetersäure ($D = 1,50$) und gibt unter Rühren eine Lösung von 2,0 g 17-Hydroxy-4-pregnen-3,20-dion in 40 ml Chloroform hinzu. Die Mischung wird 30 Minuten weitergerührt, dann in Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Man erhält 1,30 g 17-Nitryloxy-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt $174-174,5^{\circ}\text{C}$.

UV: $\epsilon_{240} = 17\ 200$ (Methanol).

Beispiel 3:

3,0 g 17-Hydroxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion werden unter den im Beispiel 2 angegebenen Bedingungen umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. Mit 14,9-16,5% Aceton/Pentan erhält man nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Hexan 990 mg 17-Nitryloxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 165,5-166° C.

UV: $\epsilon_{239} = 17\ 900$ (Methanol).

Beispiel 4:

2,0 g 17 β -Hydroxy-17 α -äthynyl-4-östren-3-on werden unter den im Beispiel 2 angegebenen Bedingungen umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. Mit 10,0-11,5% Aceton/Pentan erhält man nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Hexan 478 mg 17 β -Nitryloxy-17 α -äthynyl-4-östren-3-on vom Schmelzpunkt 127,5-129° C.

UV: $\epsilon_{239} = 17\ 600$ (Methanol).

Beispiel 5:

Man versetzt bei -60° C 7,0 ml Acetanhydrid mit 4,5 ml konzentrierter Salpetersäure (D = 1,50), gibt 1,0 g 6-Chlor-17-hydroxy-1 α ,2 α -methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion hinzu und rührt 45 Minuten bei -60° C. Die Mischung wird in Eiswasser gegossen, die Fällung abgesaugt, mit Wasser gewaschen, im

SCHERING AG

- 7 -

Vakuum getrocknet und aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert. Man erhält 888 mg 6-Chlor-17-nitryloxy-1 α ,2 α -methyl-4,6-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 169-169,5°C.
UV: $\epsilon_{281} = 17\ 200$ (Methanol).

Beispiel 6:

In einem Gemisch aus 1,75 ml Acetanhydrid und 1,15 ml Salpetersäure (D = 1,50) löst man bei -10°C 500 mg 17-Hydroxy-21-acetoxy-1,4-pregnadien-3,11,20-trion und rührt 85 Minuten bei -10°C. Nach Zusatz von Wasser wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Hexan 464 mg 17-Nitryloxy-21-acetoxy-1,4-pregnadien-3,11,20-trion vom Schmelzpunkt 165-166°C.
UV: $\epsilon_{238} = 16\ 100$ (Methanol).

Beispiel 7:

In einem Gemisch aus 3,5 ml Acetanhydrid und 2,3 ml Salpetersäure (D = 1,50) löst man bei -10°C 1,0 g 6 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion und rührt 20 Minuten bei -10°C. Nach Zugabe von Wasser wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Hexan erhält man 1,09 g 6 α -Fluor-11 β ,21-dinitryloxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 194-196°C.
UV: $\epsilon_{238} = 16\ 200$ (Methanol).

-8-

109819/2291/9931 BAD ORIGINAL

Beispiel 8:

1,0 g 17-Hydroxy-21-acetoxy-4-pregnen-3,20-dion wird unter den im Beispiel 7 angegebenen Bedingungen umgesetzt. Ausbeute: 850 mg 17-Nitryloxy-21-acetoxy-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 149° C (Aceton/Hexan).

Beispiel 9:

1,0 g 11 β , 17-Dihydroxy-21-acetoxy-4-pregnen-3,20-dion wird unter den im Beispiel 7 angegebenen Bedingungen umgesetzt. Ausbeute: 1,19 g 11 β , 17-Dinitryloxy-21-acetoxy-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 123° C.

Beispiel 10:

1,0 g 9-Fluor-11 β , 17-dihydroxy-21-acetoxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion wird unter den im Beispiel 7 angegebenen Bedingungen umgesetzt. Man erhält 850 mg 9-Fluor-11 β , 17-dinitryloxy-21-acetoxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 136° C (Aceton/Hexan).

Beispiel 11:

1,0 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-21-acetoxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion wird unter den im Beispiel 7 beschriebenen Bedingungen umgesetzt. Man erhält 1,08 g 6 α -Fluor-11 β -nitryl-

oxy-21-acetoxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 184 - 185° C (Aceton/Hexan).

Beispiel 12:

Aus 1,0 g 6 α -Fluor-9-chlor-11 β -hydroxy-21-acetoxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion erhält man unter den im Beispiel 7 beschriebenen Bedingungen 620 mg 6 α -Fluor-9-chlor-11 β -nitryloxy-21-acetoxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 172 - 176° C (Aceton/Hexan).

Beispiel 13:

1,0 g 5-Hydroxy-3 β -acetoxy-5 α -cholestan-6-on wird unter den im Beispiel 7 angegebenen Bedingungen umgesetzt. Ausbeute: 860 mg 5-Nitryloxy-3 β -acetoxy-5 α -cholestan-6-on vom Schmelzpunkt 109,5 - 110° C (Methanol). UV: $\epsilon_{186} = 8.950$ (Endabsorption, Cyclohexan).

Beispiel 14:

500 mg 3 β ,6 β -Diacetoxy-5 α -cholestan-5-ol werden unter den im Beispiel 7 angegebenen Bedingungen umgesetzt. Man erhält 440 mg 5-Nitryloxy-3 β ,6 β -diacetoxy-5 α -cholestan als zähes Öl.

Beispiel 15:

1,75 g $3\alpha,17\beta$ -Diacetoxy- 5β -androstan- 11β -ol werden unter den im Beispiel 7 angegebenen Bedingungen umgesetzt. Ausbeute: 330 mg 11β -Nitryloxy- $3\alpha,17\beta$ -diacetoxy- 5β -androstan vom Schmelzpunkt $146 - 147,5^\circ \text{C}$ (Aceton/Hexan).

UV: $\epsilon_{186} = 5\,930$ (Endabsorption, Cyclohexan).

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von Salpetersäureestern tertiärer bzw. sterisch gehinderter sekundärer Steroidalkohole, dadurch gekennzeichnet, daß man die Steroidverbindungen, die außer der tertiären bzw. sterisch gehinderten sekundären Hydroxylgruppe noch weitere primäre und sekundäre Hydroxylgruppen, Doppelbindungen, gesättigte und ungesättigte ein- oder zweiwertige aliphatische Reste, Alkoxy-, Acyloxy- und/oder Ketogruppen enthalten können, bei Temperaturen zwischen -0 und -60° C mit einer Mischung aus Acetanhydrid und konzentrierter Salpetersäure umsetzt.
2. Salpetersäureester tertiärer und sterisch gehinderter sekundärer Steroidalkohole.
3. 3 β ,5-Dinitryloxy-5 α -cholestan-6-on.
4. 17-Nitryloxy-4-pregnen-3,20-dion.
5. 17-Nitryloxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion.
6. 17 β -Nitryloxy-17 α -äthynyl-4-östren-3-on.
7. 6-Chlor-17-nitryloxy-1 α ,2 α -methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion.

8. 17-Nitryloxy-21-acetoxy-1,4-pregnadien-3,11,20-trion.
9. 6 α -Fluor-11 β ,21-dinitryloxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion.
10. 17-Nitryloxy-21-acetoxy-4-pregnen-3,20-dion.
11. 11 β ,17-Dinitryloxy-21-acetoxy-4-pregnen-3,20-dion.
12. 9-Fluor-11 β ,17-dinitryloxy-21-acetoxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion.
13. 6 α -Fluor-11 β -nitryloxy-21-acetoxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion.
14. 6 α -Fluor-9-chlor-11 β -nitryloxy-21-acetoxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion.
15. 5-Nitryloxy-3 β -acetoxy-5 α -cholestan-6-on.
16. 5-Nitryloxy-3 β ,6 β -diacetoxy-5 α -cholestan.
17. 11 β -Nitryloxy-3 α ,17 β -diacetoxy-5 β -androstan.
18. Arzneimittel auf Basis von Wirkstoffen gemäß Anspruch 2 bis 17.

19. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 2 für pharmazeutische Zwecke.

20. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 3 bis 17 für pharmazeutische Zwecke.

BAD ORIGINAL

109819/2291

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.